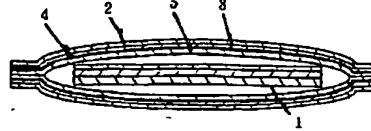


98-056846/06 SEKISUI CHEM IND CO LTD 96.05.14 96JP-119081 (97.11.25) A61J 1/00, 1/10 // A61K 9/70, 31/21 Package for nitroglycerin plaster - comprises ethylene-(meth)acrylic acid copolymer C98-019489	A96 B05 (A14 B07) SEKI 96.05.14 *JP 09299444-A 96.05.14 96JP-119081 (97.11.25) A61J 1/00, 1/10 // A61K 9/70, 31/21 Package for nitroglycerin plaster comprises an ethylene-(meth)acrylic acid copolymer at innermost layer.	A(4-F4, 12-V3A) B(4-B, 10-A5, 12-M2D) .3 B0255
<b>ADVANTAGE</b> The migration of nitroglycerin to the package is inhibited and the nitroglycerin content in the plaster is kept constant.	<b>PREFERRED MATERIALS</b> (Meth)acrylic acid content in the copolymer is 5-20 wt.%, pref. 6-15 wt.%. The thickness of the innermost layer is 5-50 $\mu$ m, pref. 8-30 $\mu$ m.	ethylhexyl acrylate between a polyethylene laminate glassine paper and a polyethylene support, followed by cutting into square pieces (10cm <sup>2</sup> ). Package was prep'd. from PET layer (2)(15 $\mu$ m), PE layer (3)(13 $\mu$ m), aluminium foil (4)(9 $\mu$ m) and EMAA innermost layer (5)(20 $\mu$ m) as shown in Fig.1. The plaster was enveloped in the package as shown in Fig.1 and 2 by 160°C heat-laminating. After 2-week storage at 60°C, the nitroglycerin content in the plaster was 98.5%, compared with 93.2% for control using a PE layer instead of EMAA layer. PET = polyethylene terephthalate; PE = polyethylene; EMAA = ethylene-methacrylic acid copolymer.(PHP).



(5pp081DwgNo.1/3)

| JP 09299444-A

98-056847/06 SEKISUI CHEM IND CO LTD 96.05.14 96JP-119082 (97.11.25) A61J 1/00, 1/10, A61K 9/70 Package for drug-containing adhesive plaster - consists of laminate with innermost layer made of ethylene-(meth)acrylic acid copolymer C98-019490	A96 B07 (A14) SEKI 96.05.14 *JP 09299445-A 96.05.14 96JP-119082 (97.11.25) A61J 1/00, 1/10, A61K 9/70 Package for drug-containing adhesive plaster - consists of laminate with innermost layer made of ethylene-(meth)acrylic acid copolymer	A(12-V1, 12-V3A) B(1-A2, 4-C3B, 6-A2, 6-D1, 11-C6) .5 B0256
A package for a drug-containing adhesive plaster consists of a laminate of two or more layers, with the innermost layer made of an ethylene-(meth)acrylic acid copolymer. The drug is other than nitroglycerine.  Also claimed is a package consisting of the above laminate; a drug other than nitroglycerine; and a plaster containing an ingredient with a solubility parameter of at least 9.	<b>ADVANTAGE</b> The packages control transfer of ingredients of wide polarity into the plaster, has good sealing properties and retains stability of the plaster. The drug is e.g. isosorbide dinitrate, indomethacin and/or estradiol. The agent form of the plaster is e.g. a poultice, tape or patch agent. The plaster consists of a support, a retaining layer and an adhesive	layer. The copolymer pref. has a (meth)acrylic acid content of 5-20 wt.%, more pref. 6-15 wt.%. The innermost layer is pref. 5-50 $\mu$ , more pref. 8-30 $\mu$ , thick. Pref. the package has a plastic film or metal foil to improve shape retention. (AB) (6pp031DwgNo.0/5)

98-056860/06 TOYOBOKK 96.05.14 96JP-119335 (97.11.25) A61M 1/36, A61K 35/14, B01J 20/26 Cholesterol absorbent and filter - useful in external circulation treatment for selective removal of cholesterol from blood C98-019502	A96 B04 D22 J01 TOYM 96.05.14 *JP 09299477-A 96.05.14 96JP-119335 (97.11.25) A61M 1/36, A61K 35/14, B01J 20/26 Cholesterol absorbent and filter - useful in external circulation treatment for selective removal of cholesterol from blood	A(5-H4, 12-V1) B(1-D2, 4-C3C, 11-B) D(9-C1B) J(1-D1, 1-E3C, 1-H) .3 B0257
A cholesterol absorbent contains a polypropylene glycol and/or its deriv.  Also claimed is a cholesterol absorbent consisting of a polypropylene glycol and /or its deriv. held in a support.  Also claimed is a cholesterol absorbent consisting of a polypropylene glycol and /or its deriv. coated on a support.  Also claimed is a cholesterol absorbent consisting of a polypropylene glycol and /or its deriv. fixed to a support through heat and/or radiation treatment.  Also claimed is a cholesterol absorbent consisting of a polypropylene glycol and /or its deriv. coated on a support through heat and/or radiation treatment.	Also claimed is cholesterol-removing filter consisting of the absorbent packed in a container, pref. a cylindrical container.  Also claimed is prepn. of the absorbent having a process of treating a polypropylene glycol and/or its deriv. with heat and/or radiation to fix to a support.  Also claimed is prepn. of the absorbent having a process of treating a propylene glycol and/or its deriv. with heat and/or radiation to cover a support with it.  Also claimed is removal of cholesterol in the blood having a process of contacting the blood with the filter.	<b>USE</b> The absorbent, filter and method are used in an external circulation treatment for selective removal of cholesterol from the blood.   JP 09299477-A+



(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-299445

(43) 公開日 平成9年(1997)11月25日

(51) Int. Cl.	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A61J 1/00			A61J 1/00	370 C
1/10			A61K 9/70	302
A61K 9/70	302		A61J 1/00	331 C

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全6頁)

(21) 出願番号 特願平8-119082

(22) 出願日 平成8年(1996)5月14日

(71) 出願人 000002174

積水化学工業株式会社

大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

(72) 発明者 宇田川 弘子

大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学  
工業株式会社内

(72) 発明者 米戸 邦夫

兵庫県尼崎市潮江5-8-6 積水化学工  
業株式会社内

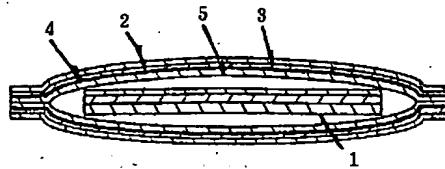
(54) 【発明の名称】薬物含有貼付剤用包装体

(57) 【要約】

【課題】 薬物含有貼付剤中の広い極性範囲の成分が包  
装体中へ移行するのを抑え、シール性に優れ、薬物含有  
貼付剤の安定性を保つことができる薬物含有貼付剤用包  
装体を提供する。

【解決手段】 複数の層を積層してなる薬物含有貼付剤  
用包装体であって、上記薬物は、ニトログリセリン以外  
の薬物であり、上記複数の層の最内層は、エチレーン

(メタ)アクリル酸共重合体からなる薬物含有貼付剤用  
包装体。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】複数の層を積層してなる薬物含有貼付剤用包装体であって、前記薬物は、ニトログリセリン以外の薬物であり、前記複数の層の最内層は、エチレン-(メタ)アクリル酸共重合体からなることを特徴とする薬物含有貼付剤用包装体。

【請求項2】複数の層を積層してなる薬物含有貼付剤用包装体であって、前記薬物は、ニトログリセリン以外の薬物であり、前記薬物含有貼付剤は、溶解度パラメーターが9以上である成分を含有するものであり、前記複数の層の最内層は、エチレン-(メタ)アクリル酸共重合体からなることを特徴とする薬物含有貼付剤用包装体。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ニトログリセリン以外の薬物を含有する薬物含有貼付剤用包装体に関する。

## 【0002】

【従来の技術】医薬品は、その有効性を保つために、保存方法に充分な注意を払う必要がある。温度、湿度、光等による分解や大気への損失が、有効性を損なう主な原因であり、これを防ぐために、一般に、医薬品を包装体中に封入することが行われている。

【0003】特に、貼付剤においては、液状成分、揮散物質等を含むことが多いので、通常、バリアー性の高いプラスチックフィルム、プラスチックフィルムと金属箔との積層体等が包装体の材料として用いられている。特に、プラスチックフィルムと金属箔との積層体は、強度に優れ、バリアー性が高く、かつ、遮光性を有するので、揮散性物質、光によって分解しやすい物質等を含有する貼付剤を保存する場合に好適に用いられている。

【0004】この積層体を包装材料として用いる場合、通常、貼付剤と接する積層体の最内層は、熱融着性の樹脂層からなり、この樹脂層を加熱融着することにより貼付剤を封入する。しかし、この樹脂層に貼付剤中の成分が移行して、貼付剤の安定性に影響を及ぼす問題がある。この樹脂層への成分移行を抑えるために以下のように様々な試みがなされている。

【0005】実開昭60-63344号公報には、パップ剤を収容する容器として、金属箔、薄手の硬質プラスチックシート等の気体不透過性材料からなる皿状体を使用し、パップ剤の支持体を兼ねる蓋部材にも上述の気体不透過性材料を積層することにより、パップ剤の薬物及び水分の揮散を防止する方法が開示されている。しかし、このパップ剤は、金属箔、薄手の硬質プラスチックシート等を支持体に用いているので、貼付剤の柔軟性が不足し、貼付中に違和感を生じ、また、コスト高になる等の問題がある。

【0006】特開平5-305108号公報には、最内

層が溶解度パラメータ9以上のプラスチック材料からなる貼付剤用包装体が開示されている。このプラスチック材料は比較的高い極性を持つので、炭化水素部分を比較的多く持つエステル、ケトン、アルコール等の成分に対しては、移行を低減させることができるが、より高い極性の液状成分及び揮散性物質に対しては、逆に移行を促進してしまう場合があり、充分に満足できるものではなかった。

【0007】実開平7-28550号公報には、最内層が厚さ6~50μmの金属箔からなり、シール部分にのみ熱融着性樹脂層を塗布し、包装時に熱融着する貼付剤用包装体が開示されているが、包装時にシール部分にズレが生じた場合、気密性に問題が起こるので、高い精度管理が必要になる等の問題がある。

## 【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記に鑑み、薬物含有貼付剤中の広い極性範囲の成分が包装体中へ移行するのを抑え、シール性に優れ、薬物含有貼付剤の安定性を保つことができる薬物含有貼付剤用包装体を提供することを目的とする。

## 【0009】

【課題を解決するための手段】本発明は、複数の層を積層してなる薬物含有貼付剤用包装体であって、上記薬物は、ニトログリセリン以外の薬物であり、上記複数の層の最内層は、エチレン-(メタ)アクリル酸共重合体からなることを特徴とする薬物含有貼付剤用包装体である。以下に本発明を詳述する。

【0010】本発明の薬物含有貼付剤用包装体は、複数の層を積層してなる。上記複数の層は、それぞれ機能の異なる2層以上のものであればよく特に限定されないが、柔軟性、保形性等の多機能を付与する必要があることを考慮すると、2~5層であることが好ましい。図1は、本発明の薬物含有貼付剤用包装体の一実施形態を示す断面図である。図1中、1は、薬物含有貼付剤を表す。

【0011】本発明の薬物含有貼付剤用包装体は、薬物含有貼付剤を1枚又は複数枚封入して用いられる。本発明において、上記薬物は、ニトログリセリン以外の薬物である。上記薬物としては、皮膚を透過して薬効を発現するものであれば特に限定されず、例えば、硝酸イソソルビド、インドメタシン、エストラジオール等が挙げられる。

【0012】上記薬物の貼付剤中の配合量は、薬物の種類、貼付剤の構造、貼付剤の使用目的により異なるが、通常、体内に吸収される量の1~100倍量である。1倍量未満であると、薬効が充分に発揮されず、100倍量を超えると、利用率が下がり、薬物の無駄になる。より好ましくは2~20倍量である。

【0013】上記薬物含有貼付剤の剤型としては特に限定されず、例えば、パップ剤、テープ剤、リザーバー層

を持つパッチ剤等が挙げられる。上記薬物含有貼付剤は、通常、支持体、保持層、及び、保持層と同一又は分離した形の粘着剤層からなる。更に、薬物含有貼付剤中の成分の放出を制御する層が設けられてもよい。

【0014】上記支持体の素材としては特に限定されず、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン；ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン；エチレンと、酢酸ビニル、ビニルアルコール、(メタ)アクリル酸、(メタ)アクリル酸アルキルエステル等との共重合体；ナイロン等が挙げられる。これらはフィルム単体で又はアルミニウム等の金属箔とラミネートして用いることができる。また、通気のために孔を設けてもよいし、発泡体を用いてもよい。上記支持体は、フィルム表面にアルミニウム蒸着、ケイ素蒸着等を施すこともできる。

【0015】本発明の薬物含有貼付剤用包装体は、上記薬物含有貼付剤の支持体に過剰なバリアー性を持たせる必要がないので、上記支持体として柔軟な樹脂フィルムを用いることができ、ポリエチレンフィルム、ポリプロピレンフィルム、エチレン-酢酸ビニル共重合体樹脂フィルム、エチレン-(メタ)アクリル酸アルキルエステル共重合樹脂フィルム等を用いた場合に特に効果が發揮される。

【0016】上記薬物含有貼付剤には、必要に応じて、薬物の他、粘着性基剤、可塑化剤、吸収促進剤、安定化剤、充填剤等が配合される。上記粘着性基剤は、皮膚に薬物含有貼付剤を密着させるために薬物含有貼付剤と皮膚との接触面に設けられる層に用いられる。上記粘着性基剤としては、例えば、アクリル系粘着性基剤、ゴム系粘着性基剤、シリコン系粘着性基剤、親水性高分子と水とを配合したパップ基剤等が挙げられる。

【0017】上記可塑化剤は、上記粘着性基剤に添加し、皮膚への貼付性を調節するものであり、同時に薬物の粘着性基剤中の拡散速度を高め、皮膚への薬物吸収量を向上させる場合もある。

【0018】上記可塑化剤としては、例えば、流動パラフィン等の炭化水素；オクチルドデカノール、オレイルアルコール等の高級アルコール；グリセリン、ソルビトール、マクロゴール等の多価アルコール；ミリスチン酸イソプロピル、モノラウリン酸グリセリン、セバシン酸ジエチル等の脂肪酸と1価又は多価のアルコールとのエステル；ラノリン、オリーブ油等の天然物由来の油脂等が挙げられる。

【0019】上記可塑化剤は、上記粘着性基剤及び薬物との組み合わせで異なるが、通常、粘着性基剤中に5～50重量%の範囲で用いられる。5重量%未満であると、効果が現れず、50重量%を超えると、逆に貼付性を悪くする場合がある。

【0020】上記吸収促進剤は、皮膚に作用して薬物の皮膚透過性を高めるものであり、皮膚の構造をルーズに

するもの、皮膚の水和を高めるもの、薬物を良好に溶解して皮膚内に運ぶキャリアーとなるもの等がある。上記吸収促進剤としては、例えば、ポリソルベート、ラウリノ酸ジエタノールアミド、ラウロイルサルコシン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアミン等が挙げられる。上記吸収促進剤は、貼付性及び皮膚刺激性を悪化させない範囲で添加される。

【0021】上記安定化剤は、薬物又は他の成分の酸化、分解等を抑え、薬物含有貼付剤の経時変化を防ぐために用いるものである。上記安定化剤としては、例えば、ブチルヒドロキシトルエン、ソルビン酸等の酸化防止剤；シクロデキストリン、エチレンジアミン四酢酸等が挙げられる。

【0022】上記充填剤は、粘着剤層、リザーバー層等に、貼付性の調節及び薬物の均一分散又は保持のために用いられる。上記充填剤としては、例えば、炭酸カルシウム、酸化チタン、乳糖、結晶セルロース、無水ケイ酸等が挙げられる。

【0023】本発明の薬物含有貼付剤用包装体は、上記複数の層の最内層がエチレン-(メタ)アクリル酸共重合体からなる。上記エチレン-(メタ)アクリル酸共重合体としては、(メタ)アクリル酸の含量が5～20重量%であることが好ましい。5重量%未満であると、バリアー性が低下し、20重量%を超えると、極性が高くなりすぎて極性の高い成分が移行しやすくなり、加工性も低下する。より好ましくは6～15重量%である。

【0024】上記最内層の厚みは、5～50μmが好ましい。5μm未満であると、シール強度が不充分となり、薬物含有貼付剤の安定性が悪くなり、50μmを超えると、薬物含有貼付剤中の成分の移行量が増え、成分の含量低下を来す。より好ましくは8～30μmである。

【0025】本発明の薬物含有貼付剤用包装体において、上記最内層以外の層としては、保形性を高めるために、形状安定性の高いプラスチックフィルム、金属箔等が好ましい。特に、金属箔を積層したものが、気密性、遮光性、強度等の点でも好ましい。上記金属箔としては、例えば、アルミニウム箔等が挙げられる。

【0026】上記積層の方法としては特に限定されず、例えば、押し出しコーティング、ドライラミネート、熱ラミネート等が挙げられる。金属箔と積層する場合には、押し出しコーティングが好適である。この場合、金属への接着性に優れているので、コロナ処理、接着剤等を用いる必要がない。

【0027】本発明の薬物含有貼付剤用包装体は、金属箔と積層する場合には、得られる包装体の強度、耐水性等を保持し、光を遮断するため、また、印刷を行うために、金属箔の外層に保護層を積層することが好ましい。上記保護層としては特に限定されず、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリオレフィン、紙、セロハン等

が挙げられる。

【0028】本発明の薬物含有貼付剤用包装体の製造方法としては、例えば、帯状にして薬物含有貼付剤を挟み、薬物含有貼付剤の回り四方を加熱シールし、必要ならばシールの回りを裁断して包装体となす方法、少なくとも一方向を開けた袋状とした後に、薬物含有貼付剤を入れ、加熱シールにて封入する方法等が挙げられる。量産する場合には前者がより効率的に製造することができる。

【0029】本発明の薬物含有貼付剤用包装体の形状は特に限定されないが、通常、四角形として用いられる。本発明の薬物含有貼付剤用包装体は、加熱シールの形状をホームベース型にして、回りを裁断してホームベース型包装体とし、尖端部の上下を引き剥がして開封することもできる。

【0030】本発明の薬物含有貼付剤用包装体は、エチレン-(メタ)アクリル酸共重合樹脂のポリエチレン鎖の中に存在する(メタ)アクリル酸のカルボキシル基が、水素結合で強固な構造を形成し、化合物の浸透を抑えると考えられる。カルボキシル基の存在は、樹脂層の極性を上げることになるが、(メタ)アクリル酸の割合を適切にすることにより、上述の水素結合によるバリアー性とのバランスをとり、封入する薬物含有貼付剤の安定性を確保することができると考えられる。

【0031】本発明2は、複数の層を積層してなる薬物含有貼付剤用包装体であって、上記薬物は、ニトログリセリン以外の薬物であり、上記薬物含有貼付剤は、溶解度パラメーターが9以上である成分を含有するものであり、上記複数の層の最内層は、エチレン-(メタ)アクリル酸共重合体からなることを特徴とする薬物含有貼付剤用包装体である。

【0032】本発明2の薬物含有貼付剤用包装体は、包装の対象となる薬物含有貼付剤が、溶解度パラメーターが9以上である成分を含有するものである。上記溶解度パラメーターとは、SP値ともいい、液体のモル蒸発エネルギーをモル体積で割った値(凝集エネルギー密度)の平方根を意味する。

【0033】上記溶解度パラメーターは、溶解度を大まかに見積もることができ、溶解度パラメーターが大きいものは極性が比較的高い。本発明の薬物含有貼付剤用包装体は、広い極性範囲の成分が包装体中へ移行するのを抑えることができるが、特に、溶解度パラメーターが9以上である成分の包装体中への移行を抑える効果が大きい。

【0034】

【実施例】以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説

明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

【0035】実施例1~3及び比較例1~3

#### 1. 貼付剤の作製

##### (1) 粘着剤a

メタクリル酸-エチルヘキシル4000g、ビニルビロリドン1000g及び酢酸エチル2500gを15リットル重合装置に入れ、窒素置換下80℃に加熱した後、ラウロイルバーオキサイド4gをシクロヘキサン2000gに溶解したものを8時間かけて添加しながら重合を行い、重量平均分子量77万、固形分57重量%の粘着剤a溶液を得た。

##### (2) 粘着剤b

スチレン-イソブレン-ステレン・ブロック共重合体(SIS:カリフレックスT.R1107、シェル化学社製)16重量部、ポリブテン(平均分子量1350、日本石油社製)5重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂(アルコンP90、荒川化学社製)36.5重量部、流動パラフィン42.5重量部及びブチルヒドロキシトルエン0.6重量部の各粘着成分を混合槽内で窒素置換下加熱し、溶融混合し、粘着剤bを得た。

##### (3) 貼付剤A、貼付剤C

表1に示した材料を用いて、得られる貼付剤が表1に示した組成比となるように配合し、更に酢酸エチルを加えて、均一になるまでブランタリーミキサーを用いて混合し、塗工液A及び塗工液Cを得た。これをポリエチレンラミネートグラシン剥離紙上に、乾燥後の厚さが100μmになるように展延し、60℃で20分乾燥させた後にポリエチレン支持体(60μm)を貼り合わせ、36cm<sup>2</sup>(6cm×6cm)に切り出して貼付剤A及び貼付剤Cとした。貼付剤A1枚中の硝酸イソソルビド含量は、42.8mgであり、貼付剤C1枚中のエストラジオール含量は、36.1mgであった。

##### (4) 貼付剤B

表1に示した材料を用いて、得られる貼付剤が表1に示した組成比となるように配合し、混合槽内で窒素置換下120℃に加熱し、溶融混合して塗工液Bを得た。これを、表面を離型処理した厚さ25μmのポリエチレンテレフタレートフィルム上にバーコーターを用いて厚さが40100μmになるように展延し、ついでポリエステル不織布(目付100g/m<sup>2</sup>、厚み1.0mm)よりなる支持体を表面に貼り合わせ、36cm<sup>2</sup>(6cm×6cm)に切り出して貼付剤Bとした。貼付剤B1枚中のイソドメタシン含量は、10.7mgであった。

##### 【0039】

##### 【表1】

		成分	溶解度パラメーター	貼付剤A	貼付剤B	貼付剤C
粗成比 (重量%)	薬物	硝酸イソソルビド	11.5	15	--	--
		インドメタシン	13.3	--	3	--
		エストラジオール	13.6	--	--	10
	添加剤	ミリスチン酸イソプロピル	8.5	10	--	--
		プロピレングリコール	15.9	--	10	--
	基剤	ラウリン酸ジエタノールアミド	12.0	--	--	5
		粘着剤a	--	75	--	85
		粘着剤b	--	--	87	--

【0040】表1中、ミリスチン酸イソプロピルは、クローダジャパン社製、CRODAMOL IPMを、プロピレングリコールは、和光純薬社製、試薬特級を、ラウリン酸ジエタノールアミドは、日本油脂社製、スタホームをそれぞれ表す。

#### 【0041】2. 包装体の作製

		包装体構成	封入貼付剤
実施例	1	PET 15 μm/PE 13 μm/アルミ 9 μm/EMAA 20 μm	A
	2	PET 15 μm/PE 13 μm/アルミ 9 μm/EMAA 20 μm	B
	3	PET 15 μm/PE 13 μm/アルミ 9 μm/EAA 20 μm	C
比較例	1	PET 15 μm/PE 13 μm/アルミ 9 μm/PE 20 μm	A
	2	PET 15 μm/PE 13 μm/アルミ 9 μm/EVAL 20 μm	B
	3	PET 15 μm/PE 13 μm/アルミ 9 μm/S-PET 20 μm	C

【0043】表2中、PETは、ポリエチレンテレフタートを、PEは、ポリエチレンを、アルミは、アルミニウム箔を、EMAAは、エチレン-メタクリル酸共重合樹脂（メタクリル酸含量9重量%）を、EAAは、エチレン-アクリル酸共重合樹脂（アクリル酸含量10重量%）を、EVALは、エチレン-ビニルアルコール共重合樹脂を、S-PETは、熱融着性ポリエチレンテレフタートをそれぞれ表す。

#### 【0044】3. 貼付剤の安定性評価

貼付剤A、貼付剤B及び貼付剤Cについて、それぞれ水溶出試験又はヘアレスマウス皮膚透過性試験を行い、初期の薬物放出性を評価した。更に、貼付剤サンプルを1枚ずつ封入した実施例1～3及び比較例1～3の包装体について、60℃2週間の保存安定性試験を行った。2週間後に取り出し、貼付剤の薬物の水溶出試験又はヘアレスマウス皮膚透過性試験を行い、初期値からの変化を評価した。試験方法を以下に説明する。

#### 【0045】(1) 水溶出試験（貼付剤A）

日本薬局方に準じて溶出試験を行った。実施例1及び比較例1の貼付剤の支持体側をステンレス板に両面テープで固定し、粘着面が上になるように溶出試験器に沈め、試験液を37℃の水500mlとし、パドルの回転数1

表2に示した構成の積層体を用いて、PETフィルム側を最外層として、図1及び図2に示した包装体を作製した。封入は160℃の加熱ラミネートにて四方の縁をシールして行った。

#### 【0042】

【表2】

00 rpmの条件で溶出試験を行った。経時的に試験液を採取し、HPLCで溶出した硝酸イソソルビド量を測定した。その結果を図3に示した。図3中、縦軸は、溶出率(%)を表し、横軸は、時間(分)を表す。○は、初期値を表し、□は、実施例1(60℃、2週間)を表し、△は、比較例1(60℃、2週間)を表す。

【0046】(2) ヘアレスマウス皮膚透過性試験（貼付剤B、貼付剤C）

Franz型拡散セルにヘアレスマウスの背部摘出皮膚を固定し、皮膚上側に3.14 cm<sup>2</sup>（直径2cm）の貼付剤を貼付した。貼付後、24時間まで皮膚下側に充填したレセプター液を経時的にサンプリングし、薬物量をHPLCにより測定した。拡散セルは37℃の恒温とし、レセプター液にはpH 7.2に調製した生理食塩水とポリエチレングリコール#400（東京化成社製）の容積比4:1の混合溶液を用いた。その結果を図4及び図5に示した。

【0047】図4中、縦軸は、透過量(μg/cm<sup>2</sup>)を表し、横軸は、経過時間(時間)を表す。○は、初期値を表し、□は、実施例2(60℃、2週間)を表し、△は、比較例2(60℃、2週間)を表す。図5中、縦軸は、透過量(μg/cm<sup>2</sup>)を表し、横軸は、経過時

間（時間）を表す。○は、初期値を表し、□は、実施例3（60°C、2週間）を表し、△は、比較例3（60°C、2週間）を表す。

【0048】

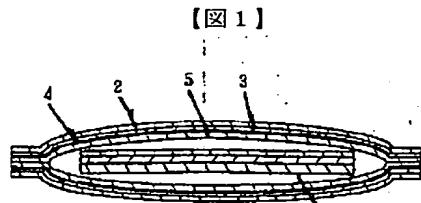
【発明の効果】本発明の薬物含有貼付剤用包装体は、上述のとおりであるので、薬物含有貼付剤中の広い極性範囲の成分が包装体中へ移行するのを抑え、シール性に優れ、薬物含有貼付剤の安定性を保つことができる。

【図面の簡単な説明】

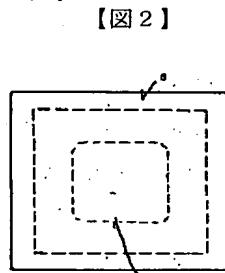
【図1】本発明の薬物含有貼付剤用包装体の一実施形態を示す断面図である。

【図2】本発明の薬物含有貼付剤用包装体の一実施形態を示す上面図である。

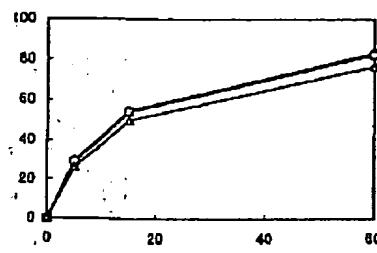
【図3】水溶出試験の結果を示す図である。縦軸は、溶出率（%）を表し、横軸は、時間（分）を表す。○は、初期値を表し、□は、実施例1（60°C、2週間）を表し、△は、比較例1（60°C、2週間）を表す。



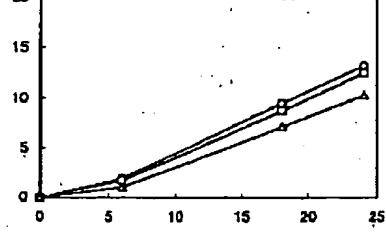
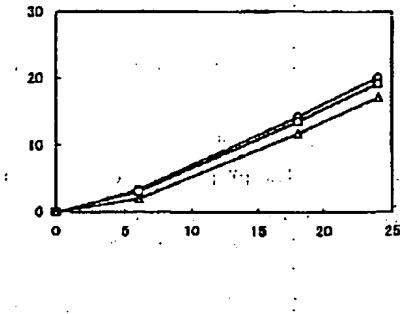
【図1】



【図2】



【図3】



【図4】

【図5】

【図4】ヘアレスマウス皮膚透過性試験の結果を示す図である。縦軸は、透過量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）を表し、横軸は、経過時間（時間）を表す。○は、初期値を表し、□は、実施例2（60°C、2週間）を表し、△は、比較例2（60°C、2週間）を表す。

【図5】ヘアレスマウス皮膚透過性試験の結果を示す図である。縦軸は、透過量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）を表し、横軸は、経過時間（時間）を表す。○は、初期値を表し、□は、実施例3（60°C、2週間）を表し、△は、比較例3（60°C、2週間）を表す。

【符号の説明】

1	薬物含有貼付剤
2	P E T層
3	P E層
4	アルミニウム箔層
5	最内層
6	シール部